УДК 616.36 – 002:615.451-16(574)

Т.**Т. Мельдеханов, А.Д. Куттыбаев, Ж.А. Иманбекова, Г.А.Терликбаева**
Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
Кафедра патологической физиологии

ТОКСИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Лекарственные поражения печени представляет собой важную проблему не только в рамках гепатологии, но и для внутренней медицины в целом. В статье обзорного характера приведены сведения о механизмах развития гепатотоксических реакций, индуцированных воздействием лекарственных препаратов.
***Ключевые слова**: лекарственное поражение печени, парацетамол, митохондрии, перекисное окисление липидов*

Лекарственно-индуцированная болезнь печени (ЛБП) - это клинико-патологическая форма поражения печени, которая развивается на фоне приема лекарственных препаратов [1,6]. Лекарственное патология печени занимает 3-е место после вирусных и алкогольных поражений печени. Ежегодная частота гепатотоксичности колеблется от 1,27 до 40,6 случаев на 100 000 пациентов. Причем их количество выросло в 30 раз за последние 10-15 лет в основном, по-видимому, за счет введения в клиническую практику новых лекарственных средств (ЛС) и роста агрессивности лечения. Гепатотоксичность является и главной причиной постмаркетингового отзыва ЛС [2]. В настоящее время известно около 1200 ЛС практически всех фармакологических классов, способных вызвать лекарственное поражение печени (ЛПП), при этом частота поражения печени для каждого из препаратов варьирует от 1:1000 до 1:100 000 [2]. Частота госпитализаций по поводу тех или иных проявлений гепатотоксичности составляет 1,9-6,2% (до 20% по данным некоторых центров), а частота фатальных исходов при ЛПП достигает 7,4-11,9% [3,4,5]. Вместе с тем истинное количество больных ЛПП остается неуточненным по разным причинам. Так, например, по данным американских исследователей, побочные эффекты ЛС выступают в роли причинного фактора желтухи у 2-5 % стационарных больных, обуславливают 40% гепатитов у пациентов старше 40 лет и 25% случаев фульминантной (острой) печеночной недостаточности (ОПН) [6,7,8]. В России острые ЛПП выявляются среди 2,7 % госпитализированных больных [9]. Чаще всего ЛПП связаны с противотуберкулезными, антибактериальными препаратами, анальгетиками, гормональными, цитостатическими, гипотензивными и антиаритмическими средствами [10, 11].

В последние годы частота ЛПП существенно увеличилась, что связано с множеством ЛС, отпускаемых в аптечной сети без рецепта, атакже с отсутствием достаточной информации об их возможном побочном действии [2, 9]. Доказано, что при одновременном приеме 5-10 ЛС вероятность развития побочных эффектов составляет около 10 % [11]. ЛПП является одной из основных причин ОПН в большинстве развитых стран мира [15].

Факторы риска гепатотоксичности, обусловленные особенностями больного при приеме парацетамола (ацетаминофена).

Генетически обусловленный дефицит глютатионсинтетазы повышает риск гепатотоксического действия препаратов, включая парацетамол. Усиление гепатотоксичности парацетамола имеет место при ожирении или дефиците белка в диете (например, у жестких вегетерианцев). При этом происходит увеличение образования токсического метаболита парацетамола (NAPQJ) с одновременным нарушением его инактивации [2].

Факторы риска гепатотоксичности, обусловленные особенностями лекарственных средств.

Наибольшим гепатотоксическим потенциалом обладают ЛС, интенсивно (>60%) метаболизирующиеся в печени, т.е. вещества с высоким печеночным клиренсом: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), антиконвульсанты, пероральные контрацептивы, *парацетамол,* анаболические стероиды. Фармакокинетическое взаимодействие ЛС при вынужденной полифармации, обусловленной полиморбидностью пациента: например, усление гепатотоксичности парацетамола у пациентов принимающих барбитураты, а также у онкологических больных на фоне полихимиотерапии, истощающей запасы глутатиона. Феномен перекрестной чувствительности ЛС в пределах одного фармакологического класса: если какой-то препарат уже вызвал гепатотоксичность, то с 80% вероятностью можно утверждать, что другой препарат этого же класса может усилит гепатотоксичность вплоть до острой печеночной недостаточности. Леарственное вещество, попадая в печень, запускает метаболические реакции с участем разлчных ферментных систем. Неблагоприятное воздействие медикаментов может быть связано с наличием у них токсического потенциала (прямое токсическое воздействие препарата и/ или метаболитов с последующим исходом некроз) или идиосинкразией (развитием индивидуальной непереносимости), проявляется метаболическими или иммунологическими нарушениями. Подтверждение лекарственного поражение устанавливается на основании совокупности данных – наличия связи между приемом лекарств и появлением клинико-лабораторных признаков, внепеченочных проявлений лекарственной гиперчувствительности, исключения других причин поражения печени, по результатам гистологического исследования [6, 13].

В МКБ 10 лекарственный гепатит кодируется как «Токсическое поражение печени» - К 71 [19].

ЛПП одна из серьезных проблем клинической медицины. Это обусловлено не столько частотой возникновения таких реакций (лекарственные вещества являются причиной развития паренхиматозной желтухи лишь в 2 – 5% случаев), сколько довольно большой вероятностью их неблагоприятных исходов [2]. Хотя, истинная частота ЛБП неизвестна, но было посчитано, что в Соединенных Штатах тяжелые лекарственные поражения печени составляют 5% от всех больничных госпитализаций, занимая с четвертого по шестое место среди ведущих причин смертности [3, 8, 12, 14].

Патогенез лекарственного поражение печени.

Главной мишенью воздействия лекарств в гепатоците в большинстве случаев служат митохондрии, эндоплазматический ретикулум и его фрагменты - микросомы: нарушение их функции может иметь крайне неблагоприятные последствия для всей клетки [4]. Липофильные лекарственные вещества подвергаются биотрансформации с участием цитохрома CYP-450, а в дальнейшем экскретируются в водорастворимой форме. В процессе окисления лекарства в связи с высвобождением активных форм кислорода возникает потенциальная опасность развития окислительного стресса, а также гаптенов и неоантигенов, провоцирующих реакции гиперчувствительности. Активные метаболиты лекарств могут связхывать и инактивировать ферменты печени, что особенно характерно для препаратов с низким терапевтическим индексом. Ряд растительных препаратов, компоненты которых конвертируются в высокореактивные соединения, могут изменять активность цитохромов [4]. Образование реактивных метаболитов, которые «съедают» запасы глутатиона, алкилирование белков, вызывают нарушение функций митохондрий, снижение электрического трансмембранного потенциала и образование «пор» в их мембранах [4,9]. Одновременное нарушение работы АТФ-синтазы сопровождается резким дефицитом энергии в клетке. Поврежденная мембрана митохондрий - «ворота», через которые входит сигнал о гибели клетки [4,5]. Этот процесс может наступать по механизму некроза или апоптоза. Повышение концентрации в цитоплазме ионизированного кальция вследствие его выхода из митохондрий и эндоплазматического ретикулума сопровождается некротической реакцией, а высвобождение внутренних белков митохондрий ведет к апоптозу (через активацию нуклеаз, конденсацию ядра и цитоплазмы без нарушения целостности плазматической мембраны). Лекарственные реакции могут повреждать не только гепатоциты, но и холангиоциты, клетки Купфера, клетки Ито [5,7]. В лекарственном поражении печени важную роль играют клетки мезенхимального происхождения. Клетки эндотелия и макрофаги активируются

под действием хемотоксических факторов (в частности, лейкотриенов), выделяющихся из поврежденных гепатоцитов. Активированные клетки паренхимы вырабатывают воспалительные медиаторы (интерлейкин - 1β - ИЛ1β, фактор некроза опухоли-α –ФНОα) и активные формы кислорода, повышающие восприимчивость гепатоцитов к повреждающему воздействию. В целом среди основных «сценариев» лекарственного повреждения печени можно выделить (4) следующие:

- перекисное окисление липидов – ПОЛ (развитие жировой дистрофии, повреждение мембран органелл и гибель клеток);
- окислительный стресс (резкий дефицит глутатиона с последующим нарушением гомеостаза кальция и повреждением клеток);
- подавление β – окисления жирных кислот (гиперпродукция активных молекул кислорода, развитие стеатоза, активация ПОЛ и прогрессирующий фиброз);
- подавление синтеза белков вследствие угнетения РНК-полимераз (нарушение метаболизма с развитием жировой дистрофии печени и гибелью клеток);
- нарушение синтеза гема из-за подавления печеночной оксидазы копропорфириногена и декарбоксилазы уропорфириногена);
- нарушение каналикулярного транспорта желчных кислот (при выраженном холестазе может наблюдаться вторичное повреждение гепатоцитов желчными кислотами);
- иммуноаллергические реакции как результат образования неоантигенов на поверхности гепатоцитов;
- канцерогенез (повреждение ДНК клеток печени высокоактивными метаболитами лекарств; преимущественно повреждается ген p53).
- При рассмотрении патогенеза ЛПП выделяют следующие механизмы действия лекарств:
- прямое гепатотоксическое действие (ГТД) на клетки печени;
- непрямое ГТД: токсические эффекты метаболитов ЛС, иммуноаллергические поражения печени.

Прямое гепатотоксическое действие.

Лекарственные средства, в определенных дозах оказывающие непосредственное повреждающее влияние на печень, называют препаратами с облигатным ГТД. Для прямого ГТД характерны зависимость риска повеждения от дозы и воспроизводимость токсического эффекта [12]. Латентный период между введением препарата и развитием поражения печени относительно короток и имеет известную продолжительность.

Развитие ЛПП при приеме облигатных гепатотоксинов объясняется нарушением процессов их обезврежиания в организме. Это может наблюдаться, в частности, при превышении терапевтической дозы препарата с узким интервалом терапевтического действия, а также при снижении скорости детоксикации или выведения ЛС. К препаратом, обладающим прямым ГТД, относятся, например, изониазид, меркаптоприн, метотрексат, *парацетамол,* тетрациклин [9,16].

Механизмы действия пямых гепатотоксинов включают непосредственное повреждение клеточных структур, денатурацию белков, активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ). Для повреждения печени под влиянием прямых гепатотоксинов характерны гистологические изменения в виде некроза гепатоцитов и/или жировой дистрофии печени.

Непрямое гепатотоксическое действие.

ЛС, способные оказывать непрямое повреждающее действие на печень, называют препаратами с факультативным ГТД. Для непрямого ГТД характерно отсутствие зависимости риска повреждения печени от дозы и невозможность его воспроизведения в эксперименте. Непрямое ГТД лекарств можно наблюдать лишь среди небольшой части принимающих их пациентов [9]. Латентный период между введением прпарата и развитием гепатопатии имеет различную непргнозируемую продолжительность, обычно составляя от нескольких недель до нескольких месяцев.

Развитие ЛПП при приеме факультативных гепатотоксинов объясняется образованием токсичных метаболитов или реакцией гиперчувствительности к препарату. Подобные реакции индивидуальной непереносимости называют идиосинкразией. Повреждение печени вследствие реакций идиосинкразии (под действием непрямых гепатотоксинов) может развиться по иммунологическому или метаболическому типу. Метаболический тип повреждений связан с вмешательством необычных побочных продуктов метаболизма в клеточный обмен. Под их влиянием может наблюдаться, например, алкилирование или ацетилирование клеточных белков, развиваться дефицит синтеза АТФ, происходить связывание рецепторов и сульфгидрильных групп, взаимодействие с нуклеопротеинами. Иммунологический тип ЛПП связывают с метаболитами, которые могут оказаться гаптенами для белков клеток печени, вызывая их иммунное повреждение. При наличии генетического дефекта в печени лекарство превращается в токсический метаболит, ковалентно связывается с клеточным белком (глутатионом), приводя некрозу гепатоцитов, а также стимулирует образование антигена (гаптена) и сенсибилизирует Т-лимфоциты, запускающие механизмы иммунной гепатотоксичности. Повторная экспозиция (назначение лекарственного препарата) приводит к услению иммунной реакции. В этом процессе могут участвовать ферменты системы Р450. На мембранах гепатоцитов присутствует несколько изоферментов Р450, индукция которых может приводить к образованию специфических антител при иммунном повреждении печеночных клеток. Характерным признаком иммунологически опосредованного повреждения печени является наличие сопутствующих проялений аллергии, таких как экзентема, зуд, артралгия, эозинофилия. Для повреждения печени под действием непрямых гепатотоксинов характерны гистологические изменения в виде некроза, стеатоза, холестаза или опухолевой трансформации клеток печени, вторичной воспалительной инфильтрации. При иммунологическом типе повреждения нередко выявляются гранулемы и эозинофильная инфильтрация. В ряде случаев патогенез ЛПП можно рассматривать как комбинированный: например, на фоне уже имеющегося токсического поражения печени образуются побочные продукты с высоким повреждающим потенциалом. Метаболизм лекарственных средств в печени (гепатоците) можно представить следующей последовательностью:

- Фаза 1: гидроксилирование ЛС.
- Фаза 2: биотрансформация лекарственных метаболитов.
- Фаза 3: экскреция продуктов биотрансформации с желчью или мочой.

Фаза 1. Основная система, метаболизирующая ЛС, расположена в микросомальной фракции гепатоцитов (гладкой эндоплазматической сети). К ней относятся монооксигеназы со смешанной функцией, цитохром –С- редуктазы и системы цитохрома Р450. Кофактором служит восстановленный НАДФ в цитозоле. ЛС подвергаются гидроксилированию или окислению, что обеспечивает усиление их поляризации. Система цитохромов Р450, локализованная в эндоплазматической сети гепатоцитов, обеспечивает метаболизм ЛС. При этом образуются токсичные метаболиты, затем – конъюгация образовавшихся метаболитов с различными эндогенными молекулами (глутатион, ацетат, сульфаты) в ходе данного процесса образуются водорастворимые вещества. Идентифицировано по меньшей мере 50 изоферментов системы Р450, и нет сомнени, что их еще больше. Человеку метаболизм лекарств обеспечивают цитохромы, относящиеся к трем семействам: р450-1, Р450-II, и Р450-III. Увеличение содержания ферментов системы цитохрома Р450 в результате индукции приводит к повышению выработки токсичных метаболитов. Когда два активных ЛС конкурируют за один участок связывания на ферменте, метаболизм препарата с меньшей аффинностью замедляется и срок его действия увеличивается. Этанол индуцирует синтез Р450- II-Е1 и тем самым увеличивает токсичность парацетамола. Токсичность парацетамола увеличивается и при лечении изониазидом, который также индуцирует синтез Р450- II-Е1.

Фаза 2. Основными реакциями этой фазы являются нейтрализация, дезактивация, детоксикация гидрофильных и зачастую токсичных продуктов фазы 1 при помощи различных гидролаз и трансфераз. Промежуточные метаболиты с помощью ферментов семейств глутатион-S-трансферазы (GST), уридиндифосфатглукуронозилтрансферазы (UGT), N-ацетилтрансфераз (NAT)

превращаются в полярные водорастворимые нетоксические продукты и выводятся из организма. Ферменты фазы 2 функционируют при любых путях поступления лекарств, осуществляя или завершая детоксикацию. Большинство указанных ферментов находится в гиалоплазме, часть из них локализовано в мембранах эндоплазматического ретикулума и митохондрий. Наиболее широка и многообразна активность семейства GST, а также NAT, метаболизирующих тысячи ксенобиотиков (13). GST важна с точки зрения защиты гепатоцитов от нестабильных электрофильных соединений. Глутатионтрансферазы тесно связаны с цитохромом Р450 и быстро инактивируют активные метаболиты, образующиеся в 1 фазе метаболизма. Генетически обусловленный дефицит глутатионсинтетазы может повышать восприимчивость к токсическому действию ряда препаратов, включая парацетамол [9,16].

Фаза 3. Продукты биотрансформации ЛС могут выделяться с желчью или мочой. Способ выделения определяется многими факторами, некоторые из них еще не изучены. Высокополярные вещества, а также метаболиты, ставшие полярными после конъюгации, выделяются с желчью в неизмененном виде. Метаболизм ЛС происходит не только в гепатоцитах, но и в синусоидальных эндотелиальных клетках (ряд лекарственных препаратов проявляет селективную токсичность по отношению к ним).

Таким образом, повреждение клеток печени происходит в специфических структурах пораженных внутриклеточных органелл. Нормальный гепатоцит может быть поврежден шестью способами. Нарушение внутриклеточного гомеостаза кальция приводит к разрушению фибрилл актина на поверхности гепатоцита. Это ведет вздутию мембраны клетки [1], а в дальнейшем – к ее разрушению и лизису. При холестатических заболеваниях разрушение ворсинок актина [2] может происходить рядом с канальцем специфичной части клетки, ответственной за желчную экскрецию. Нарушение передачи в ворсинках актина мультирезистентного белка (MRP3) предотвращает экскрецию с билирубином органических элементов лекарственного препарата.

Многие гепатоцеллюлярные реакции активизируют гемсодержавший цитохром Р450 [3,9], инициируя при этом высокоэнергетические реакции, которые могут приводить к образованию ковлентной связи ЛС с ферментом, таким образом создавая неактивные продукты метаболизма. Эти продукты в виде пузырьков [4] мигрируют к поверхности клетки и могут становиться причиной многогранного иммунного ответа, включающего цитолитические Т-лимфоциты и цитокины. Активация фактора некроза опухоли-α является триггерным фактором запуска каскада межклеточных каспаз [5,16], который заканчивается программированным апоптозом клеток с потерей ядерного хроматина. Некоторые препараты ингибируют функцию митохондрий гепатоцита двойным эффектом, снижая продукцию АТФ и ферментов дыхательной цепи [6,8]. Свободные жирные кислоты не метаболизируются из-за дефицита аэробных механизмов, участвующих в накоплении лактата и реактивных продуктов окисления. Их накопление приводит к повреждению митохондриальной ДНК. Такая структура повреждения характерна для множества ЛС, включая тетрациклин и аспирин. Все они экскретируются в желчь и могут повреждать эпителий желчного протока.

Проникновение лекарств в гепатоцит зависит от липофильности медикаментов. Жировая растворимость является важнейшим фактором попадания ЛС в системную циркуляцию с диффузным проникновением в энтероцит, так как жирорастворимые лекарственные средства только могут проити мембрану кишечного эпителия. Лекарства с незначительной липофильностью плохо абсорбируются и экскретируются с каловыми массам, а в комплексе с протеином, обычно альбумином, и они обладают высокой способностью проникновения в различные ткани. Практически все ЛС, назначенные перорально, попадают в печень. Степень печеночной экскреции лекарств зависит от печеночного кровотока и активности ферментов, участвующих в их метаболизме.

Лекарственные поражения печени составляют около 10 % от всех побочных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов, и представляют собой важную проблему не только в рамках гепатологии, но и для внутренней медицины в целом, что обусловлено сложностями правильного и своевременного распознования этой патологии [17,18].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Gasbarrini G., Grieco A., Miele L. et al. Epatite da farmaci (Drug-induced liver disease) // Ann. Ital. Med. Int.. - 2001. - №16, Suppl. 4. - P. 71-80.
2 Постников С.С., Грацианская А.Н., Костылева М.Н., Татаринов П.А. Лекарственные болезни печени // Педиатрия. - 2012. - № 91(4). - С. 126-131.
3 MacLaren. Hepatic and cholestatic disease. Drug-induced disease. Prevention. Detection and management // American Society of Health System, Pharmacist, Bethesta. - 2010. - №40. - P. 771-800.
4 Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени // Consilium medicum. - 2006. - №8(7). - P. 5-6.
5 Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени // Врач. - 2010. - №7. - P. 13-18.
6 Плотникова Е.Ю., Талицкая Е.Ф., Краснова М.В., Краснов К.Ф. Стеатогепатит – вариант лекарственного поражения печени // Фарматека. - 2013. - №6. - P. 68-72.
7 Ковтун А.В., Яковенко А.В. Иванов А.Н. и др. Лекарственно-индуцированные поражении печени. Диагностика и лечение // Лечащий врач. - 2011. - №11. - P. 16-21.
8 Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: 1999. – 859 с.
9 Маев И.В., Полунина Т.Е. Лекарства и печень // Фарматека. - 2013. - №2. - С. 80-88.
10 Kaplowitz N., Deleve L.D Drug-induced liver disease informa // Healthare. - 2007. - №2. - P. 808-815.
11 Lee W.M. Drug-induced hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. - 2003. - №349. - P. 474-485.
12 Abboud G., Kaplowitz N. Drug-induced liver injury // Drug Saf. - 2007. - №30(4). - P. 277-294.
13 Andrade Rj., Robles M., Fernandez – Castaner A. et. Al. . Assessment of Drug-induced hepatotoxicity in clinical practict: a chal-lenge for gastroenterologists // World J Gastroenterol. - 2007. - №13(3). - P. 329-340.
14 Mindikoglu Al., Magder LS, Regev A. Outcome of liver transplantation for drug-induced acute liver failure in the United States : analysis of the united network for organ sharing database // Liver Transpl. - 2009. - №15. - P. 719-729.
15 Белозеров Е.С., Змушко Е.И. Медикаментозные осложнения. – СПб.: Питер, 2001. – 448 с.
16 Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственный гепатит // Consilium medicum. - 2008. - №1. - P. 3-10.
17 Hardman J.G., Limbird L.E., Gjjdman G.A. The dynamics of drug absorbption, distribution and elimination // Goodman and Gilman`s The Pharmacologicfl Dasis of Therapeutics. - New York: McGraw-Hill, 2001. - P. 323-327.
18 Трухан Д.И., Мазуров А.Л. Лекарственные поражения печени: актуальные вопросы диагностики и лечения // Медицинский совет. - 2016. - №5. - С. 70-73.
19 Молочкова О.В., Ковалев О.Б., Учайкин В.Ф. и др. Лекарственный гепатит у детей // Детские инфекции. - 2017. - №1. - С. 42-50.

Т.Т.Мельдеханов, А.Д.Құттыбаев, Ж.А.Иманбекова, Г.А.Терлікбаева.
С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті
Патологиялық физиология кафедрасы

БАУЫРДЫҢ ДӘРІЛІК ЗАТТАРМЕН ТОКСИКАЛЫҚ ЗАҚЫМДАНУЫ

Түйін: Дәрілік заттармен бауырдың зақымдануы тек гепатология аясында маңызды мәселе ғана емес, бүкіл ішкі медицинаға түгелдей қатысты мағанасы зор мәселе болып саналады. Әдебиеттерге шолу сипатындағы бұл мақалада дәрілік препараттардың ықпалынан дамитын гепатотоксиндік реакциялардың даму механизміне мол көңіл бөлінген.
Түйінді сөздер: бауырдың дәрілік заттармен жазымдануы, парацетамол, митохондриялар, липидтердің асқын тотығуы.

T.T. Meldekhanov, A.D. Kuttybaev, J.A. Imanbekova, G.A. Terlikbaeva
Asfendiyarov Kazakh National medical university
Department of Pathological Physiology

TOXIC LIVER DAMAGE

Resume: Medicinal liver damage is an important problem not only in the framework of hepatology, but also for internal medicine as a whole. The review article provides information about the mechanisms of development of hepatotoxic reactions induced by exposure to drugs.
Keywords: hepatic drug damage, paracetamol, mitochondria, lipid peroxidation